

5104/42

URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

# P o t r d i l o

REC'D 04 JAN 2005

WIPO

PCT

## C e r t i f i c a t e

Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino potrjuje, da je priloženi dokument istoveten z izvirnikom patentne prijave, kot sledi:

*Slovenian Intellectual Property Office hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the patent application, as follows:*

(22) Datum prijave (*Application Date*):

29.12.2003 (29.dec.2003)

(21) Številka prijave (*Application No.*):

P-200300319

(54) Naziv (*Title*):

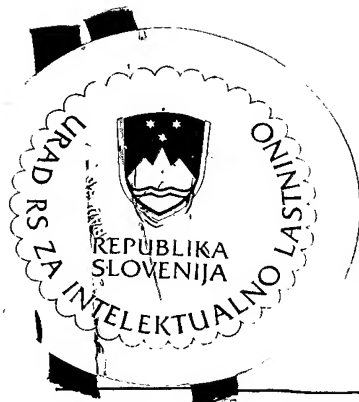
Priprava (R)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi) etilamino)-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamida  
hidroklorida z visoko kemijsko čistoto

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Za izdajo tega potrdila je bila plačana taksa v višini 255,00 SIT po prvi alineji tarifne številke 4 taksne tarife Zakona o upravnih taksah (Uradni list RS, št. 8/00 in nadaljnji).

Ljubljana, 29.12.2004

Janez Milač  
višji svetovalec II



## ZAHTEVA ZA PODELITEV PATENTA

### 1. Naslov za obvešanje:

Lek farmacevtska družba d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana

tel.: 580 20 05  
faks: 568 21 23

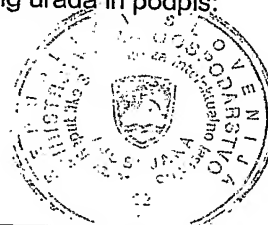
šifra: 33578/SI/MOP

### Potrdilo o prejemu prijave (izpolni urad)

Datum vložitve prijave: 29. 12. 2003

Številka prijave: P-200300319

Žig urada in podpis:



### 2. Prijavitelj (priimek, ime in naslov, za pravne osebe firma in sedež):

Lek farmacevtska družba d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana

### 3. Zastopnik:

Registrska številka:

### 4. Izumitelj (priimek, ime in naslov):

Furlan Borut, Rudnik II/14, 1000 Ljubljana  
Čopar Anton, Staretov trg 5, 1275 Šmartno pri Litiji

### 5. Naziv izuma:

Priprava (R)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)-1-propil)-2-metoksibenzenesulfonamida hidroklorida z visoko kemijsko čistoto

### 6. Podatki o zahtevani prednostni pravici in podlagi zanjo:

### 7. Dodatne zahteve:

- ☐ prijava je za patent s skrajšanim trajanjem
- ☐ predhodna objava patenta po preteku \_\_\_\_ mesecev
- ☐ prijava je izločena iz prijave številka:

### 8. Izjava:

- ☐ izjava o skupnem predstavniku:

### 9. Priloge:

- ☒ opis izuma, ki ima \_\_13\_\_ strani 2x
- ☒ patentni zahtevek (zahtevki), ki ima(jo) \_\_2\_\_ strani; število zahtevkov: \_\_21\_\_ 2x
- ☐ skice (če so zaradi opisa izuma potrebne); število listov: \_\_\_\_
- ☒ povzetek 2x
- ☐ potrdilo o plačilu prijavnne pristojbine
- ☐ potrdilo o deponiranju biološkega materiala, če gre za izum, ki ga ni mogoče drugače opisati
- ☐ pooblastilo zastopniku
- ☐ generalno pooblastilo zastopniku je deponirano pri uradu pod št.: \_\_\_\_
- ☐ potrdilo o razstavnici prednostni pravici
- ☐ podatki o drugih prijaviteljih
- ☐ podatki o drugih izumiteljih
- ☐ prikaz zaporedja nukleotidov ali aminokislin v opisu

Prijava je bila predhodno posredovana po faksu ali v elektronski obliki

|  |   |
|--|---|
| MINISTRSTVO ZA GOSPODARSTVO<br>URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO |   |
| Prejeto dne: 29-12-2003  | Osebnost oddaja: <input type="checkbox"/> |
| Podpis:  | Oddano priporočeno dne: 24/12-03          |
| Obrazec ŠIPA P-1   | Poštna številka: 92522                    |

Alenka Košak  
Priimek in ime ter podpis prijavitelja (zastopnika)



## **PRIPRAVA (R)-5-(2-(2-(2-ETOKSIFENOKSI)ETILAMINO)-1-PROPIL)-2-METOKSIBENZENSULFONAMIDA HIDROKLORIDA Z VISOKO KEMIJSKO ČISTOTO**

### *Področje tehnike*

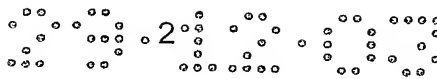
Ta izum spada v področje kemijske sinteze in obravnava postopek za sintezo tamsulozina.

V ožjem smislu ta izum obravnava postopek za pripravo tamsulozina in sledeče čiščenje s toplotno kristalizacijo, tako da dobimo v bistvu čist tamsulozin hidroklorid.

### *Tehnični problem*

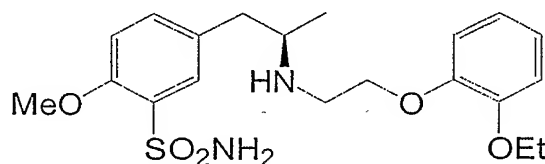
Tamsulozin se uporablja za farmacevtske namene v obliki čistega R-enantiomera, ki se pripravi iz nekiralnih surovin. Bistvo v postopku priprave tamsulozina za proizvodnjo je pridobitev optične čistote več kot 99 % enantiomernega presežka (=e.e.) na končnem produktu ali intermediatu v čim zgodnejši fazi. Strokovnjaku je znano, da zagotovitev tako visoke optične čistote zahteva učinkovite in večkrat dolgotrajne procese, pri katerih se velik del substance izgubi med pretvorbo. Izgube močne podražijo surovine, zato je intermediat s kiralnim centrom, kot je (R)-5-(2-amino-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamid, bistveno dražji od nekiralnega dela. Tako je zaželeno, da se cenovno višji intermediat ne uporablja v prebitku, kot je znano v stanju tehnike (EP-B-380144), saj prebitni (R)-5-(2-amino-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamid (2) učinkuje kot baza.

Namen izuma je torej narediti postopek, s katerim dosežemo boljšo kakovost in višji izkoristek produkta, kot je bil doslej znan.



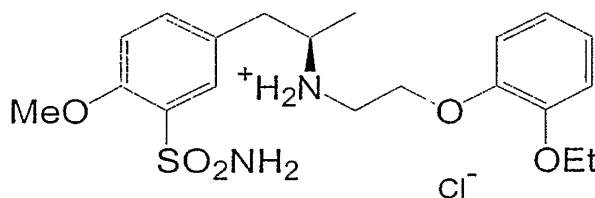
## Stanje tehnike

Tamsulozin je farmacevtska učinkovina iz skupine antagonistov adrenoreceptorjev  $\alpha_1$ , ki se uporabljajo za zdravljenje motenj v delovanju prostate. Tamsulozin spada kemijsko med benzensulfonamide oziroma derivate sulfamoilfenetilamina in je (R)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamid (formula 1).



1

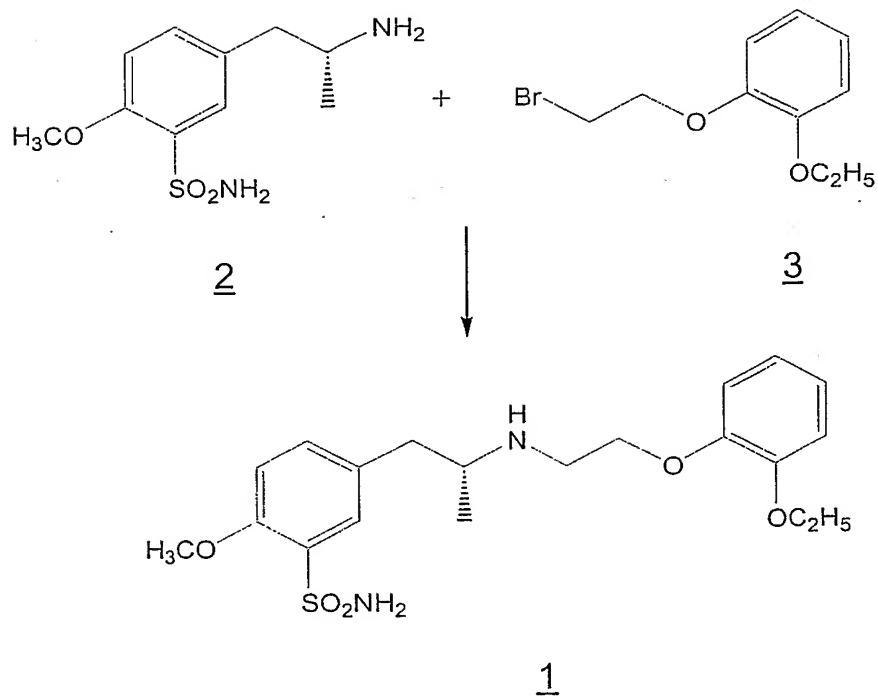
Na trgu je v obliki hidroklorida čistega R-enantiomera (formula 1a) in se uporablja za zdravljenje benigne hiperplazije prostate.



1a

Pripravimo ga lahko po osnovnem patentu, EP 34432 – dobimo racemat, ki ga čistimo s kolonsko kromatografijo.

Patent EP 380144 razkriva sintezo preko N-((R)-1-feniletil)-derivata, vendar je tudi pri tem postopku potrebno ločevanje diastereoizomerov, ki je lahko nepopolno, poleg tega pa podaljša postopek in zniža izkoristek, s tem pa podraži proizvodnjo.



V WO 03/035608 se omenjenemu problemu izognejo tako, da vodijo reakcijo ob dodatku organskega amina kot baze in s tem znižajo prebitek do razmerja med 1:1 in 1:1,1, toda zato morajo uporabljati dražja in ekološko manj prijazna topila, kot so amidi, dimetilsulfoksid in sulfolan.

V patentni in drugi literaturi s tega področja nismo našli nobenega literaturnega vira, ki bi opisoval sintezo tamsulozina z visoko kemijsko čistoto.

#### *Opis nove rešitve z izvedbenimi primeri*

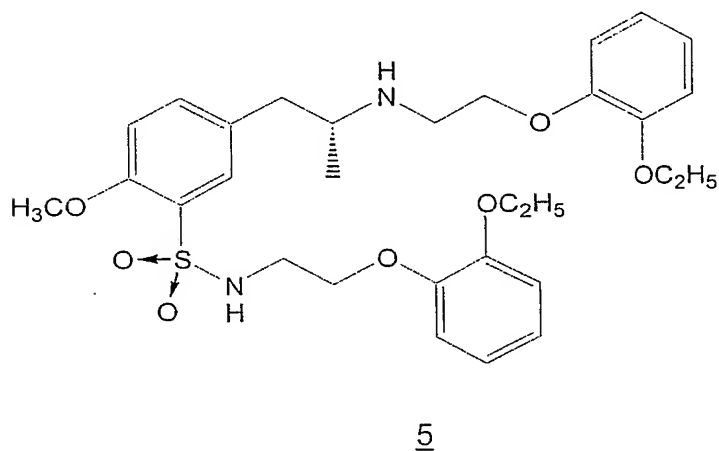
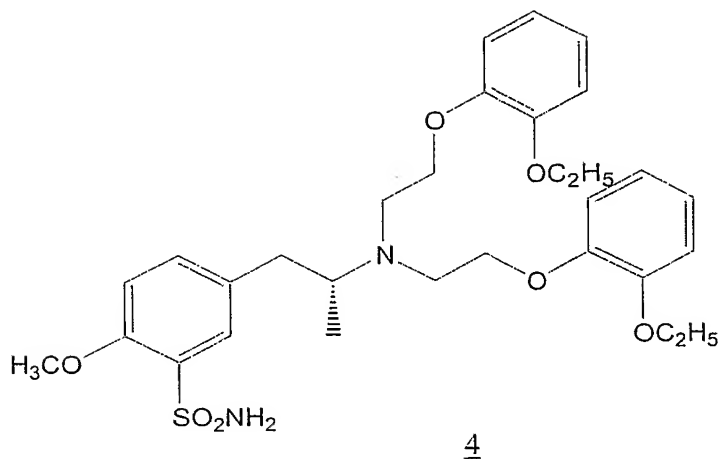
Presenetljivo smo ugotovili, da reakcija teče dobro, če ne uporabljamo baze, ki je lahko prebitni (R)-5-(2-amino-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamid (2) ali druga organska baza, ampak je že dovolj, če uporabimo prebitek drugega reagenta, 1-(2-bromoetoksi)-2-etoksibenzena (3). Ekonomičnost postopka dosežemo z na minimum zmanjšano količino najtežje pridobljene sestavine, ki je kiralna spojina (R)-5-(2-amino-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamid (2), ki jo dobimo po postopku, znanem iz literature. Premik ravnotežja reakcije v smeri tvorbe tamsulozina pomaknemo ravno z dodatkom prebitka drugega reagenta 1-(2-bromoetoksi)-2-etoksibenzena (3), tako da reakcija poteče brez prisotnosti

dodatne baze. Kot topilo uporabljamo metanol, ki je ekonomično in v proizvodnji med najpogostejšimi topili.

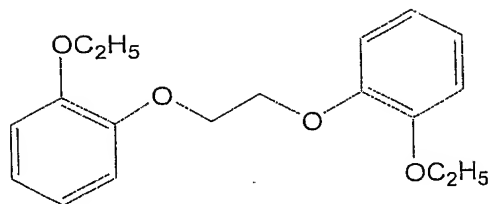
Ugotovili smo, da pričakovano prealkiliranje poteče le v omejenem obsegu, tako da vsebnost nobenega od prealkiliranih produktov ne presega 6 %, pa tudi vsebnost prebitnega 1-(2-bromoetoksi)-2-etoksibenzena (3) ne. Surovi produkt ima vsebnost tamsulozin hidroklorida med okrog 75 in okrog 90 %.

Surovi produkt, dobljen neposredno iz reakcijskega procesa, je ponavadi dodatno čiščen, pri čemer je najenostavnejša metoda vroča prekristalizacija. Presenetljivo smo ugotovili, da je pri čiščenju surovega tamsulozin hidroklorida zelo učinkovito, če uporabimo zmes etanola in metanola. Najboljše rezultate dobimo, če je razmerje med metanolom in etanolom okrog 1:1. S takšno zmesjo dobimo iz npr. 86 %-nega tamsulozin hidroklorida produkt z nad 99,8 % čistote že po dveh kristalizacijah. Takšen produkt vsebuje manj kot 0,06 % N,SO<sub>2</sub>N-prealkiliranega produkta (4), to je N-(2-(2-etoksifenoksi)etil)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)-1-propil)-2-metoksibenzen-sulfonamida, in manj kot 0,1 % vseh prealkiliranih produktov. Učinek čiščenja v smislu izuma omogoča, da postopek s prebitkom cenejšega reagenta (3) postane ekonomičen postopek za industrijsko proizvodnjo, saj že v dveh stopnjah dobimo farmacevtsko učinkovino z visoko kvaliteto.

Prebitek reagenta (3) je učinkovit nad razmerji okrog 1,2:1 in ga lahko povečujemo do okrog 5:1. Produkt, ki ga izoliramo neposredno iz reakcijske pretvorbe, vsebuje od okrog 75 do okrog 90 % tamsulozin hidroklorida, do 5 % N-(2-(2-etoksifenoksi)etil)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamida (5), do 6 % 5-(2-(bis-(2-(2-etoksifenoksi)etil)amino)-1-propil)-2-metoksibenzen-sulfonamida (4), do 2 % (R)-5-(2-amino-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamida (2) in do 2 % 1,2-bis(2-etoksifenoksi)etana (6). Vsebnost prealkiliranih produktov se spreminja glede na velikost prebitka surovine (3), vendar je smiselno, da ga zmanjšamo do stopnje, ki še bistveno ne zmanjša izkoristka reakcije. Če uporabimo razmerje okrog 1:1,75, potem bistveno še ne zmanjšamo izkoristka, vsebnost prealkiliranih produktov (4) in (5) pa znižamo pod 2 %.



Da bi pocenili končni proizvod, lahko v reakcijo vstopajo tudi spojine, ki niso očiščene do nizkih vsebnosti primesi, vendar samo, če s tem ne vplivajo na kakovost končnega proizvoda in če posledično bistveno ne vplivajo na izkoristek, kadar se v zadnji stopnji učinkovito očistijo. Tako se izkaže, da lahko izhodna spojina, 1-(2-bromoetoksi)-2-etoksibenzen (3), vsebuje tudi do okrog 8 % 1,2-bis(2-etoksifenoksi)etana (6), pa v primeru, da uporabimo metodo iz tega izuma, v končnem proizvodu ni več kot 0,2 % te primesi.



6

Takšen produkt čistimo s toplotno prekristalizacijo. Toplotna prekristalizacija je postopek, pri katerem raztopino produkta segrejemo na višjo temperaturo in potem zmes ohladimo, da produkt ponovno izkristalizira. Tamsulozin hidroklorid lahko prekristaliziramo iz alkoholov, pri čemer se iz produkta odstrani del nečistot. Presenetljivo se je izkazalo, da več nečistot odstranimo, če kombiniramo metanol in etanol. V ta namen smo pripravili poskusno študijo, pri kateri smo to surovino kristalizirali iz zmesi metanola, ki vsebujejo od 0 do okrog 70 % etanola. Izkaže se, da zmesi z več etanola bolje odstranijo nepolarne nečistote, zmesi z manj etanola pa so bolj učinkovite pri manj polarnih prealkiliranih produktih. Razmerja okrog 1:1 približno enakomerno očistijo vse nečistote, zato smo jih identificirali kot prednostna, pri čemer upoštevamo tudi boljši izkoristek, ker je izplen produkta nekoliko večji pri mešanicah, bogatejših z etanolom.

Za očiščenje surovega tamsulozin hidroklorida do visoke kvalitete sta potrebni dve kristalizaciji. Ti dve kristalizaciji lahko izvedemo v dveh različnih medijih. Tako je na primer pri nekoliko slabše kvalitetnih surovih vzorcih posebno učinkovito, da prvo kristalizacijo izvedemo v zmesi metanol : etanol = okrog 1:1, drugo pa v večjih razmerjih ali v samem metanolu.

Prisotnost in vsebnost nečistot smo dokazali s standardi teh spojin, pri čemer smo stranske produkte reakcij, ki niso enostavno dostopni, sami izolirali iz matičnic s preparativno kromatografijo.

Tamsulozin hidroklorid, pridobljen po postopku v smislu izuma, je primeren za farmacevtsko uporabo v katerikoli farmacevtski obliki, pri čemer lahko kristale še

dodatno zmeljemo, tako da dobimo delce z velikostjo  $d(0,9)$  pod  $120\ \mu\text{m}$  in  $d(0,5)$  pod  $50\ \mu\text{m}$ .

Izum pojasnjujejo, vendar z ničimer ne omejujejo, naslednji izvedbeni primeri:

#### Primer 1

10 g (41 mmolov) 5-((R)-2-amino-1-propil)-2-metoksibenzenesulfonamida, 19 g (77 mmolov) 2-(2-etoksifenoksi)etilbromida in 170 ml metanola smo grelji pod refluxom 43 ur. Metanol smo vakuumsko uparili na rotacijskem uparjalniku pri  $60\ ^\circ\text{C}$ . Preostanku smo dodali 170 ml vode, 130 ml etil acetata ter med hlajenjem in mešanjem 16 g 50 %-ne vodne raztopine natrijevega hidroksida. Po ločitvi obeh faz smo vodno fazo ekstrahirali še z dvakrat po 100 ml etil acetata. Združene ekstrakte smo sprali z dvakrat po 130 ml vode in vakuumsko uparili na rotacijskem uparjalniku pri  $60\ ^\circ\text{C}$ . Preostanek smo raztopili v 100 ml etanola ter med hlajenjem in mešanjem dodali 7 ml etanolnega klorovodika (300 mg HCl/ml). Med hlajenjem ( $0\ ^\circ\text{C}$ ) smo mešali 4 ure in nastali surovi (-)-(R)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamid hidroklorid (TH) odfiltrirali, sprali z 20 ml hladnega etanola in sušili v vakuumu pri  $40\ ^\circ\text{C}$ . Dobili smo 7,0 g surovega produkta.

HPLC-analiza:

|   |        |
|---|--------|
| (-)-(R)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamid hidroklorid (TH)          | 78,0 % |
| 5-((R)-2-amino-1-propil)-2-metoksibenzenesulfonamid (2)   | 0,8 %  |
| 2-(2-etoksifenoksi)etilbromid (3)   | 0,8 %  |
| N-(2-(2-etoksifenoksi)etil)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamid (HTB) | 4,2 %  |
| 5-(2-(bis-(2-(2-etoksifenoksi)etil)amino)-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamid (HMB)                       | 5,9 %  |
| 1,2-bis(2-etoksifenoksi)etan (6)  | 7,9 %  |

### Primer 2

200 g (0,82 mola) 5-((R)-2-amino-1-propil)-2-metoksibenzenesulfonamida, 350 g (1,43 mola) 2-(2-etoksifenoksi)etilbromida in 3,4 l metanola smo grelj pod refluksom 45 ur. Metanol smo vakuumsko uparili na rotacijskem uparjalniku pri 60 °C. Preostanku smo dodali 3,4 l vode, 2,6 l etil acetata ter med hlajenjem in mešanjem 650 g 50 %-nega vodnega natrijevega hidroksida. Po ločitvi obeh faz smo vodno fazo ekstrahirali še z dvakrat po 2 l etil acetata. Združene ekstrakte smo sprali z dvakrat po 2,6 l vode in vakuumsko uparili na rotacijskem uparjalniku pri 60 °C. Preostanek smo raztopili v 2 l etanola ter med hlajenjem in mešanjem dodali 140 ml etanolnega klorovodika (300 mg HCl/ml). Med hlajenjem (0 °C) smo mešali 4 ure in nastali surovi (-)-(R)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamid hidroklorid (TH) odfiltrirali, sprali s 400 ml hladnega etanola in sušili v vakuumu pri 40 °C. Dobili smo 158,0 g surovega produkta.

HPLC-analiza:

|   |        |
|---|--------|
| (-)-(R)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)-1-propil)-2-metoksibenzen-sulfonamid hidroklorid (TH)         | 86,1 % |
| 5-((R)-2-amino-1-propil)-2-metoksibenzenesulfonamid (SMA)   | 1,53 % |
| 2-(o-etoksifenoksi)etilbromid (BE)  | 2,84 % |
| N-(2-(2-etoksifenoksi)etil)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamid (HTB) | 1,79 % |
| 5-(2-(bis-(2-(2-etoksifenoksi)etil)amino)-1-propil)-2-metoksibenzen-sulfonamid (HMB)                      | 0,98 % |
| 1,2-bis(2-etoksifenoksi)etan ( <u>6</u> ) (X)   | 6,17 % |

### Primer 3

10 g (-)-(R)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamid hidroklorida (TH) iz primera 2 smo prekrizalizirali iz zmesi metanola in etanola.

Analiza:

| Razmerje<br>metanol :<br>etanol | HPLC-sestava<br>izhodne spojine*  | Porabljena<br>količina<br>topila | Dobitek<br>(izkoristek) | HPLC-sestava<br>produkta*   |
|---------------------------------|---|----------------------------------|-------------------------|---|
| 100 : 0                         | TH 86,1 %<br>nečistota (2) 1,53 %<br>nečistota (3) 2,84 %<br>nečistota (4) 1,79 %<br>nečistota (5) 0,98 %<br>nečistota (6) 6,17 % | 120 ml                           | 7,77 g<br>(77,7 %)      | TH 95,84 %<br>nečistota (2) 0,09 %<br>nečistota (3) 0,0 %<br>nečistota (4) 0,24 %<br>nečistota (5) 0,05 %<br>nečistota (6) 3,73 % |
| 90 : 10                         | TH 86,1%<br>nečistota (2) 1,53 %<br>nečistota (3) 2,84 %<br>nečistota (4) 1,79 %<br>nečistota (5) 0,98 %<br>nečistota (6) 6,17 %  | 140 ml                           | 7,75 g<br>(77,5 %)      | TH 95,5 %<br>nečistota (2) 0,12 %<br>nečistota (3) 0,0 %<br>nečistota (4) 0,31 %<br>nečistota (5) 0,08 %<br>nečistota (6) 3,94 %  |
| 70 : 30                         | TH 86,1%<br>nečistota (2) 1,53 %<br>nečistota (3) 2,84 %<br>nečistota (4) 0,98 %<br>nečistota (5) 1,79 %<br>nečistota (6) 6,17 %  | 210 ml                           | 7,78 g<br>(77,8 %)      | TH 95,9 %<br>nečistota (2) 0,12 %<br>nečistota (3) 0,0 %<br>nečistota (4) 0,31 %<br>nečistota (5) 0,08 %<br>nečistota (6) 3,49 %  |
| 50 : 50                         | TH 86,1%<br>nečistota (2) 1,53 %<br>nečistota (3) 2,84%<br>nečistota (4) 0,98 %<br>nečistota (5) 1,79 %<br>nečistota (6) 6,17 %   | 340 ml                           | 7,41 g<br>(74,1 %)      | TH 99,27 %<br>nečistota (2) 0,15 %<br>nečistota (3) 0,0 %<br>nečistota (4) 0,32 %<br>nečistota (5) 0,08 %<br>nečistota (6) 0,0 %  |
| 30 : 70                         | TH 86,1%<br>nečistota (2) 1,53 %<br>nečistota (3) 1,79 %<br>nečistota (4) 0,98 %<br>nečistota (5) 1,79 %<br>nečistota (6) 6,17 %  | 500 ml                           | 7,55 g<br>(75,5 %)      | TH 99,28 %<br>nečistota (2) 0,17 %<br>nečistota (3) 0,0 %<br>nečistota (4) 0,32 %<br>nečistota (5) 0,10 %<br>nečistota (6) 0,0 %  |

- \* nečistota (2) = 5-((R)-2-amino-1-propil)-2-metoksibenzenesulfonamid  
 nečistota (3) = 2-(2-etoksifenoksi)etilbromid  
 nečistota (4) = N-(2-(2-etoksifenoksi)etil)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etil-amino)-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamid  
 nečistota (5) = 5-(2-(bis-(2-(2-etoksifenoksi)etil)amino)-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamid  
 nečistota (6) = 1,2-bis(2-etoksifenoksi)etan (6)

*Primer 4*

7,0 g prekrizaliziranega (-)-(R)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamida hidroklorida (TH) iz primera 3 smo ponovno prekrizalizirali iz zmesi metanola in etanola.

Analiza:

| Razmerje<br>metanol :<br>etanol | HPLC-sestava<br>izhodne spojine*  | Porabljena<br>količina<br>topila | Dobitek<br>(izkoristek) | HPLC-sestava<br>produkta*   |
|---------------------------------|---|----------------------------------|-------------------------|---|
| 100 : 0                         | TH 95,84 %<br>nečistota (2) 0,09 %<br>nečistota (3) 0,0 %<br>nečistota (4) 0,24 %<br>nečistota (5) 0,05 %<br>nečistota (6) 3,73 % | 90 ml                            | 5,44 g<br>(77,7 %)      | TH 97,77 %<br>nečistota (2) 0,0 %<br>nečistota (3) 0,0 %<br>nečistota (4) 0,04 %<br>nečistota (5) 0,0 %<br>nečistota (6) 2,19 %   |
| 90 : 10                         | TH 95,5 %<br>nečistota (2) 0,12 %<br>nečistota (3) 0,0 %<br>nečistota (4) 0,31 %<br>nečistota (5) 0,08 %<br>nečistota (6) 3,94 %  | 110 ml                           | 5,64 g<br>(80,6 %)      | TH 97,53 %<br>nečistota (2) 0,12 %<br>nečistota (3) 0,0 %<br>nečistota (4) 0,06 %<br>nečistota (5) 0,00 %<br>nečistota (6) 2,41 % |
| 70 : 30                         | TH 95,9 %<br>nečistota (2) 0,12 %<br>nečistota (3) 0,0 %<br>nečistota (4) 0,31 %<br>nečistota (5) 0,08 %<br>nečistota (6) 3,49 %  | 160 ml                           | 5,70 g<br>(81,4 %)      | TH 99,89 %<br>nečistota (2) 0,0 %<br>nečistota (3) 0,0 %<br>nečistota (4) 0,05 %<br>nečistota (5) 0,0 %<br>nečistota (6) 0,0 %    |
| 50 : 50                         | TH 99,27 %<br>nečistota (2) 0,15 %<br>nečistota (3) 0,0 %<br>nečistota (4) 0,32 %<br>nečistota (5) 0,08 %<br>nečistota (6) 0,0 %  | 230 ml                           | 5,95 g<br>(85,0 %)      | TH 99,85 %<br>nečistota (2) 0,0 %<br>nečistota (3) 0,0 %<br>nečistota (4) 0,06 %<br>nečistota (5) 0,0 %<br>nečistota (6) 0,0 %    |
| 30 : 70                         | TH 99,28 %<br>nečistota (2) 0,17 %<br>nečistota (3) 0,0 %<br>nečistota (4) 0,32 %<br>nečistota (5) 0,10 %<br>nečistota (6) 0,0 %  | 340 ml                           | 5,98 g<br>(85,4 %)      | TH 99,81 %<br>nečistota (2) 0,02 %<br>nečistota (3) 0,0 %<br>nečistota (4) 0,08 %<br>nečistota (5) 0,0 %<br>nečistota (6) 0,0 %   |

- \* nečistota (2) = 5-((R)-2-amino-1-propil)-2-metoksibenzenesulfonamid  
 nečistota (3) = 2-(2-etoksifenoksi)etilbromid  
 nečistota (4) = N-(2-(2-etoksifenoksi)etil)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etil-amino)-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamid  
 nečistota (5) = 5-(2-(bis-(2-(2-etoksifenoksi)etil)amino)-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamid  
 nečistota (6) = 1,2-bis(2-etoksifenoksi)etan (6)

#### Primer 5

7,0 g (-)-(R)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamida hidroklorida (=TH) iz primera 1 smo prekrizalizirali iz zmesi metanola in etanola 1:1, produkt posušili pri 40 °C v vakuumu in ga ponovno prekrizalizirali iz metanola. Dobili smo 4,61 g produkta. Produkt smo zdrobili s kladiivnim mlinom pri obratih 4800 vrtljajev na minuto.

Analiza:

| HPLC-sestava<br>izhodne spojine* |        | HPLC-sestava enkrat<br>kristaliziranega produkta* |         | HPLC-sestava dvakrat<br>kristaliziranega produkta* |         |
|----------------------------------|--------|---|---------|--|---------|
| TH                               | 78,0 % | TH  | 95,84 % | TH   | 97,77 % |
| nečistota (2)                    | 0,8 %  | nečistota (2)                                     | 0,09 %  | nečistota (2)                                      | 0,0 %   |
| nečistota (3)                    | 0,8 %  | nečistota (3)                                     | 0,0 %   | nečistota (3)                                      | 0,0 %   |
| nečistota (4)                    | 4,2 %  | nečistota (4)                                     | 0,24 %  | nečistota (4)                                      | 0,04 %  |
| nečistota (5)                    | 5,9 %  | nečistota (5)                                     | 0,05 %  | nečistota (5)                                      | 0,0 %   |
| nečistota (6)                    | 7,9 %  | nečistota (6)                                     | 3,73 %  | nečistota (6)                                      | 2,19 %  |

- \* nečistota (2) = 5-((R)-2-amino-1-propil)-2-metoksibenzenesulfonamid  
 nečistota (3) = 2-(2-etoksifenoksi)etilbromid  
 nečistota (4) = N-(2-(2-etoksifenoksi)etil)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etil-amino)-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamid  
 nečistota (5) = 5-(2-(bis-(2-(2-etoksifenoksi)etil)amino)-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamid  
 nečistota (6) = 1,2-bis(2-etoksifenoksi)etan (6)

Analiza velikosti delcev (Malvern):  $d(90) = 113,7 \mu\text{m}$ ;  $d(50) = 31,3 \mu\text{m}$ .

#### Primer 6

Filtrat, ki smo ga dobili po filtriranju produkta iz primera 2 iz razmerja metanol:etanol = 50:50, smo uparili in uparek po alikvotih po 2 g nanašali na kolono 200 x 50 mm z nosilcem Luna 1  $\mu\text{M}$ , prep C18(2), ter eluirali z mobilno fazo (5 ml/l trietilamina, pH do 2,8 z ortofosforjevo kislino, 20 %-ni metanol) ob pretoku 150 ml/min. Lovili smo 2 frakciji, istoimenske frakcije iz različnih nanosov združili, uparili metanol, izvedli razsoljevanje, jih skoncentrirali in liofilizirali. Dobili smo trdni frakciji A in B v količinskem razmerju 1:1,5.

Frakcija A:

5-(2-(bis-(2-(2-etoksifenoksi)etil)amino)-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamid (5)

Higroskopni beli kristali.

MS: 573 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

NMR (300 MHz, TMS,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  (ppm): 6,8-7,8 (11H, m, aromatski protoni); 3,80-4,10 (8H, m,  $\text{OCH}_2$ ); 3,87 (8H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 2,40-3,20 (7H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{CHN}$ ); 1,30 (6H, t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,05 (3H, d,  $\text{CHCH}_3$ ).

Frakcija B:

N-(2-(2-etoksifenoksi)etil)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)-1-propil)-2-metoksibenzensulfonamid (6)

Beli kristali.

MS: 573 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

NMR (300 MHz, TMS,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  (ppm): 6,7-7,8 (11H, m, aromatski protoni); 3,80-4,30 (8H, m,  $\text{OCH}_2$ ); 3,86 (8H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 2,60-3,30 (7H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{CHN}$ ); 1,35 in 1,38 (6H, t, t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,15 (3H, d,  $\text{CHCH}_3$ ).

#### Primer 7

Bis-(2-etoksifenoksi)etan je bil izoliran iz komercialne surovine 2-(2-etoksifenoksi)etilbromida s kolonsko kromatografijo na silikagelu (eter : petroleter = 1:2 v/v).

Lek farmacevtska družba d.d.

## PATENTNI ZAHTEVKI

1. Tamsulozin hidroklorid, značilen po tem, da vsebuje manj kot 0,1 % skupne količine prealkiliranih produktov, pri čemer so prealkilirani produkti bis-(2-(2-etoksifenoksi)etil substituirani derivati 4-metoksi-3-sulfonamidobenzenpropan-2-amina, pri čemer je dodatno (2-(2-etoksifenoksi)etil substituenta vezana na dušikov atom v propanaminu ali v sulfonamidni skupini.
2. Tamsulozin hidroklorid po zahtevku 1, značilen po tem, da vsebuje manj kot 0,02 % 5-(2-(bis-(2-(2-etoksifenoksi)etil)amino)propil)-2-metoksibenzensulfonamida.
3. Tamsulozin hidroklorid po zahtevku 1, značilen po tem, da vsebuje manj kot 0,06 % N-(2-(2-etoksifenoksi)etil)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)propil)-2-metoksibenzensulfonamida.
4. Postopek za pripravo tamsulozin hidroklorida, značilen po tem, da vsebuje reakcijo R-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida s prebitnim 1-(2-bromoetoksi)-2-etoksibenzenom brez dodatne baze v organskem topilu.
5. Postopek za pripravo tamsulozin hidroklorida po zahtevku 4, značilen po tem, da je prebitek 1-(2-bromoetoksi)-2-etoksibenzena od okrog 1,2 do okrog 3.
6. Postopek za pripravo tamsulozin hidroklorida po zahtevku 5, značilen po tem, da je prebitek 1-(2-bromoetoksi)-2-etoksibenzena od okrog 1,5 do okrog 2.
7. Postopek za pripravo tamsulozin hidroklorida po zahtevku 6, značilen po tem, da je prebitek 1-(2-bromoetoksi)-2-etoksibenzena od okrog 1,7 do okrog 1,9.
8. Postopek za pripravo tamsulozin hidroklorida po zahtevkih 4-7, značilen po tem, da je organsko topilo metanol.
9. Postopek za čiščenje tamsulozin hidroklorida z manj kot okrog 90 % vsebnosti aktivne učinkovine, značilen po tem, da dosežemo vsebnosti nad 99,8 % aktivne učinkovine s samo dvema toplotnima kristalizacijama iz zmesi metanola in etanola.
10. Postopek za čiščenje tamsulozin hidroklorida po zahtevku 9, značilen po tem, da je razmerje metanol : etanol med okrog 3:7 in okrog 7:3.
11. Postopek za čiščenje tamsulozin hidroklorida po zahtevku 10, značilen po tem, da je razmerje metanol : etanol okrog 1:1.

12. Tamsulozin hidroklorid, značilen po tem, da vsebuje manj kot 0,1 % skupne količine prealkiliranih produktov in je bil očiščen s toplotno prekristalizacijo po postopku iz zahtevkov 9-11.
13. Tamsulozin hidroklorid, značilen po tem, da vsebuje manj kot 0,02 % 5-(2-(bis-(2-etoksifenoksi)etil)amino)propil)-2-metoksibenzensulfonamida in je bil očiščen s toplotno prekristalizacijo po postopku iz zahtevkov 9-11.
14. Tamsulozin hidroklorid, značilen po tem, da vsebuje manj kot 0,06 % N-(2-(2-etoksifenoksi)etil)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)propil)-2-metoksibenzensulfonamida in je bil očiščen s toplotno prekristalizacijo po postopku iz zahtevkov 9-11.
15. Tamsulozin hidroklorid, značilen po tem, da vsebuje manj kot 0,1 % skupne količine prealkiliranih produktov in je bil pridobljen po postopku iz zahtevkov 4-8.
16. Tamsulozin hidroklorid, značilen po tem, da vsebuje manj kot 0,02 % 5-(2-(bis-(2-etoksifenoksi)etil)amino)propil)-2-metoksibenzensulfonamida in je bil pridobljen po postopku iz zahtevkov 4-8.
17. Tamsulozin hidroklorid, značilen po tem, da vsebuje manj kot 0,06 % N-(2-(2-etoksifenoksi)etil)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)propil)-2-metoksibenzen-sulfonamida in je bil pridobljen s postopkom iz zahtevkov 4-8.
18. Tamsulozin hidroklorid, značilen po tem, da vsebuje manj kot 0,1 % skupne količine prealkiliranih produktov, ki je bil pridobljen s postopkom iz zahtevkov 4-8 in očiščen s toplotno prekristalizacijo po postopku iz zahtevkov 9-11.
19. Tamsulozin hidroklorid, značilen po tem, da vsebuje manj kot 0,02 % 5-(2-(bis-(2-etoksifenoksi)etil)amino)propil)-2-metoksibenzensulfonamida, ki je bil pridobljen s postopkom iz zahtevkov 4-8 in očiščen s toplotno prekristalizacijo po postopku iz zahtevkov 9-11.
20. Tamsulozin hidroklorid, značilen po tem, da vsebuje manj kot 0,06 % N-(2-(2-etoksifenoksi)etil)-5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)etilamino)propil)-2-metoksibenzen-sulfonamida, ki je bil pridobljen s postopkom iz zahtevkov 4-8 in očiščen s toplotno prekristalizacijo po postopku iz zahtevkov 9-11.
21. Farmacevtska formulacija s tamsulozin hidrokloridom, značilna po tem, da ima tamsulozin hidroklorid lastnosti ali je pripravljen po postopku iz kateregakoli od prejšnjih zahtevkov.

# IZVLEČEK

V izumu prikazujemo postopek za pripravo tamsulozin hidroklorida in sledeče čiščenje s toplotno kristalizacijo, tako da dobimo v bistvu čist tamsulozin hidroklorid.